

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier

pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur

(MENTION : CHIMIE ORGANIQUE)

PYRAZOLONES, PYRAZOLIDONES,

AMINOPYRAZOLONES ET THIO DERIVES.

par

Christian DITTLI

Licencié ès-Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 11 Mai 1970 devant la Commission d'Examen

Jury : MM. R. JACQUIER Président

F. WINTERNITZ

Assesseurs

J. ELGUERO



P L A N

1ère PARTIE : PREPARATION DE PYRAZOLIDONES-4.

- Chapitre I : Préparation d'acétals dérivant des dihalogéno-1,3 propanones (publication).
- Chapitre II : Condensation d'acétals dérivant de dihalogéno-1,3 propanones, avec diverses hydrazines (publication).
- Chapitre III : Condensation de dihalogéno-1,3 propanols-2, avec diverses hydrazines : préparation d'hydroxy-4 pyrazolidines et leur oxydation.
- Chapitre IV : Synthèse du diméthyl-3,5 hydroxy-4 pyrazole et essai de passage à la tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolidone-4.
- Chapitre V : Divers essais de synthèse de pyrazolidones-4 :
- a) Condensation de cétones- α, α' dihalogénées sur des hydrazines.
 - b) Acétalisation du mésoxalate d'éthyle en vue de sa condensation avec une hydrazine.
 - c) Préparation du chlorure de diazonium de l'antipyrine et hydrolyse acide du Pyramidon, en vue de la synthèse de la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidinedione-4,5 et de sa réduction en pyrazolidone-4.
 - d) Réduction de la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthyl-amino-4 pyrazolone-5 (Pyramidon).

2ème PARTIE : ETUDE DE LA REDUCTION PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM DE DERIVES DE L'ANTIPIRINE.

- Chapitre I : Réduction de la thiopyrine (publication).

Chapitre II : Réduction du Pyramidon (publication).

Chapitre III : Réduction du thiopyramidon (publication).

3ème PARTIE : PREPARATION DE PYRAZOLINE-2 ONES-4, A PARTIR DE PYRAZOLINE-2 ONES-5 (CAS DE LA PHENYL-1 METHYL-3 PYRAZOLONE-5).

Chapitre I : Préparation et acétalisation de la phényl-1 méthyl-3 pyrazoline dione-4,5.

Chapitre II : Réduction de la phényl-1 méthyl-3 pyrazoline dione-4,5.

4ème PARTIE : CONDENSATION D'ESTERS CYANACETIQUES AVEC DIVERSES HYDRAZINES :
PREPARATION D'AMINOPYRAZOLONES. ETUDE DE L'ORIENTATION EN
FNCTION DES SUBSTITUTIONS ET DU pH.

Introduction

- 1°) Condensation de la phénylhydrazine et du cyanacétate d'éthyle en milieu neutre et alcalin.
- 2°) Condensation de la méthylhydrazine et du cyanacétate d'éthyle en milieu neutre.
- 3°) Condensation de la phénylhydrazine et de dialkylcyanacétates d'éthyles en milieu neutre et basique.
- 4°) Condensation de la diméthyl-1,2 hydrazine avec le cyanacétate d'éthyle en milieu alcalin.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548307_0018

N° 759. — Recherches dans la série des azoles:

LV. — Étude de la réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium de dérivés de l'antipyrine. 1^{re} partie: Thiopyrine,

par Christian DITTLI (*), José ELGUERO et Robert JACQUIER.

(Équipe de recherche associée au CNRS.

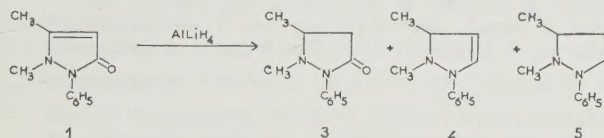
Laboratoire de synthèse et d'étude physico-chimique d'hétérocycles azotés,
Faculté des Sciences, Place Eugène-Bataillon, 34-Montpellier.)

(Manuscrit reçu le 6.5.69.)

La réduction de la thiopyrine par l'hydrure d'aluminium et de lithium suit un processus parallèle à celui de l'antipyrine et permet d'obtenir la dihydrothiopyrine. Cette dernière, réduite à son tour, donne uniquement la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidine: la raison de la différence de comportement avec la dihydroantipyrine est la plus grande facilité de rupture de la liaison C—S par rapport à la C—O.

Réduction de la thiopyrine.

L'étude de la réduction de l'antipyrine **1** par l'hydrure double d'aluminium et de lithium a été réalisée en 1957 par BOWMAN et FRANKLIN (1), puis, plus récemment, par BOUCHET (2), qui proposa un mécanisme: il montra que cette réaction conduit à un mélange de dihydroantipyrine **3**, de phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-4 **4** et de phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidine **5**.



Dans cette première partie, nous nous proposons d'étudier la réduction, toujours par l'hydrure d'aluminium et de lithium, d'un composé voisin de l'antipyrine: la

thiopyrine, et de voir, s'il y a lieu, quelles sont les modifications introduites par le remplacement de la fonction C=O en position 5 par la fonction C=S.

Préparation.

On prépare le chlorométhylate du phényl-1 méthyl-3 chloro-5 pyrazole, selon la méthode de MICHAELIS et PASTERNAK (3), par action de l'oxychlorure de phosphore sur l'antipyrine, à chaud et en tube scellé; ce chlorométhylate permet ensuite de passer à la thiopyrine, par action du thiosulfate de sodium en solution aqueuse, selon la méthode de MICHAELIS (4).

Réduction.

La réduction de la thiopyrine **2** conduit à des résultats analogues à ceux obtenus pour l'antipyrine; c'est-à-dire, qu'à côté des composés **4** et **5**, on obtient de la dihydrothiopyrine **6**.

Les pourcentages relatifs dépendent des proportions, hydrure-thiopyrine, ainsi que du solvant; ces résultats sont réunis dans le tableau I:

(*) Ce travail fait partie de la thèse de Docteur-Ingénieur de M. Christian DITTLI.

TABLEAU I

Composition du mélange de réduction de la thiopyrine en fonction de la proportion d'hydrure.

Solvant	Proportion molaire $\text{AlLiH}_4/2$	Rdt global	% relatif en produits de réduction		
			6	4	5
Éther.....	0,5	30	85	4	11
Éther.....	1	83	60	15	25
Éther.....	3	85	45	8	47
Benzène-éther.....	1	56	18	58	24

Les proportions ont été établies par CPV.

Comme pour l'antipyrine, on peut remarquer que les pourcentages relatifs en pyrazolidine 5 augmentent avec la quantité d'hydrure utilisée.

Pour expliquer la formation de la dihydrothiopyrine 6 et de la pyrazolidine 5, nous faisons appel au mécanisme proposé par certains d'entre nous et D. TIZANE (5). On peut admettre que les pyrazolethiones, comme les pyrazolones, possèdent un certain caractère aromatique (fig. 1, forme de résonance 2') qui les rapproche des ions pyrazolium : ceux-ci possèdent deux centres électrophiles, les carbones en 3 et en 5, sur lesquels peut se produire l'attaque de AlH_4^- (6).

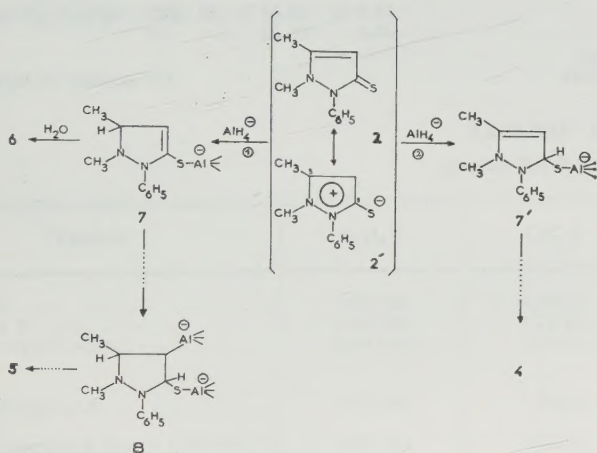


Fig. 1. — Mécanisme de la réduction de la thiopyrine.

- (1) Attaque sur le carbone en 3.
(2) Attaque sur le carbone en 5.

Une attaque par AlH_4^- sur le carbone 3, conduit à l'intermédiaire 7 qui, par hydrolyse, donne la dihydrothiopyrine 6. D'autre part, l'intermédiaire 7, par addition intermédiaire d'un acide de Lewis, AlH_4^- , suivie de réduction de l'immonium résultant, conduit à l'intermédiaire 8, de structure analogue à celle proposée par HOLIK et FERLES (7) dans la réduction des pyridones. Le mécanisme qui conduit ensuite de l'intermédiaire 8 à la pyrazolidine 5 est le même que celui proposé pour les pyrazolones (5).

En ce qui concerne la formation de la pyrazoline-4 4, elle provient de l'attaque de AlH_4^- sur l'autre centre électrophile, le carbone en 5, en passant par l'intermédiaire 7', comme c'est le cas pour les pyrazolones (5).

Réduction de la dihydrothiopyrine.

Dans la réduction de la dihydroantipyrine par AlLiH_4 , on obtient un mélange de pyrazoline-4 4 et de pyrazolidine 5 (2). Par contre la dihydrothiopyrine ne conduit, dans les mêmes conditions, qu'à la pyrazolidine 5 (tableau II).

TABLEAU II

Composition du mélange de réduction de la dihydrothiopyrine en fonction de la proportion d'hydrure.

Solvant	Proportion molaire $\text{AlLiH}_4/6$	Rdt global %	% relatif en produits	
			5	6 récupéré
Éther.....	0,5	55	76	24
Éther.....	2	75	100	0

Pour expliquer la formation de la seule pyrazolidine 5 à partir de la dihydrothiopyrine 6 avec le mécanisme que nous avons proposé pour la réduction de la dihydroantipyrine (2), il faut admettre que l'intermédiaire 9 (fig. 2) n'existe pas dans le milieu réactionnel au moment de l'hydrolyse (*).

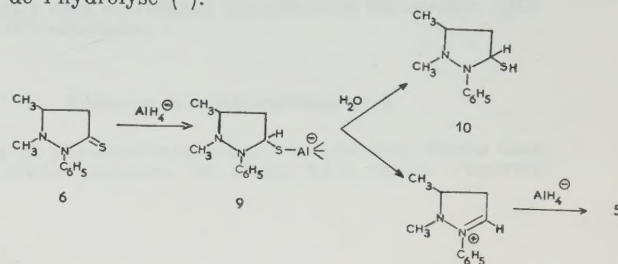


Fig. 2. — Mécanisme de la réduction de la dihydrothiopyrine.

L'élimination plus facile de $[\text{S} - \text{AlH}_4]^-$ que de $[\text{O} - \text{AlH}_4]^-$ peut s'expliquer par la plus faible énergie de la liaison C — S comparée à la liaison C — O (8).

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier. Les déplacements chimiques sont exprimés en τ et les constantes de couplage en Hz. Les concentrations sont de l'ordre de 10 %.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil CEC modèle 21.110. B dans le Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'ENSIC de Montpellier.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés dans le Laboratoire de Spectroscopie de l'ENSIC de Montpellier avec un appareil Perkin-Elmer 221.

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en capillaire. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du CNRS.

L'étude de CPV a été effectuée avec un appareil analytique Aerograph HY-FI modèle 600 D. La colonne utilisée est une

(*) La possibilité que l'hydrolyse de l'intermédiaire 9 conduise au mercaptan 10, et que celui-ci, au lieu de perdre du H_2S pour donner la pyrazoline-4 4, se polymérise, est peu probable étant donné que les rendements globaux sont assez élevés.

SE-30 de 5 pieds de longueur et 1/8 de pouce de diamètre. Les conditions sont les suivantes : température de la colonne : 150°; débit d'azote : 22,8 ml/mn; débit d'hydrogène : 25 ml/mn. Temps de rétention réduits en mn : pyrazoline-4 **4** : 1,2; pyrazolidine **5** : 1,8; thiopyrine **2** : 5,8; dihydrothiopyrine **6** : 10,2.

Chlorométhylate du phényl-1 méthyl-3 chloro-5 pyrazole.

La synthèse s'effectue selon la méthode de MICHAELIS et PASTER-NACK (3) : 10 g d'antipyrine (1 mole) et 12 g d'oxychlorure de phosphore (1,5 mole) sont chauffés 12 h à 150° en tube scellé. Après refroidissement le contenu du tube est versé dans un mélange eau-glace. L'huile précipitée est extraite à l'éther (phényl-1 méthyl-3 chloro-5 pyrazole, selon les auteurs). La phase aqueuse acide est additionnée d'un excès d'une solution de soude, puis évaporée à sec. Le résidu est repris à l'alcool anhydre; la solution alcoolique est séparée des sels minéraux insolubles par filtration, puis évaporée à sec.

L'opération est répétée deux à trois fois.

Le chlorométhylate cristallise avec un molécule d'eau (*).

Analyse $C_{11}H_{12}N_2Cl_2 \cdot H_2O$: Calc. % : C 50,58 H 5,40
Tr. : 50,31 5,44.

Spectre RMN ($CDCl_3$) : C_6H_5 : 2,27 (s); CH_3 (2) : 6,03 (s); CH_3 (3) : 7,23 (s); H (4) : 3,00 (s).

Thiopyrine 2.

La synthèse s'effectue selon la méthode de MICHAELIS (4) : 41 g de thiosulfate de sodium et 20 g de chlorométhylate de phényl-1 méthyl-3 chloro-5 pyrazole, sont dissous dans 150 cm³ d'eau et chauffés 1 h à 90°. Après refroidissement, le soufre formé est filtré et la solution, est extraite trois fois au chloroforme. Par évaporation de la solution chloroformique, on obtient la thiopyrine **2** $F = 163^\circ$, Litt. : $F = 166^\circ$ (4).

Analyse $C_{11}H_{12}N_2S$: Calc. % : C 64,66 H 5,92
Tr. : 64,39 5,84.

Spectre RMN : tableau III.

line-4 **4** et de pyrazolidine **5**, sont déterminés par injection du mélange brut en CPV.

Ces pourcentages relatifs ainsi que les rendements globaux, sont donnés dans le tableau I.

Séparation de la dihydrothiopyrine 6.

La dihydrothiopyrine **6** est séparée du mélange brut obtenu par réduction de la thiopyrine, par chromatographie sur colonne de silice (charge : 200 g de silice, pour 4,5 g de mélange brut; éluant : mélange égal d'éther et d'éther de pétrole).

Remarque.

La dihydrothiopyrine **6** a aussi été préparée par action du pentasulfure de phosphore sur la dihydroantipyrine **3**. A 2 g de dihydroantipyrine **3** dissous dans 100 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 2,4 g de P_2S_5 et 0,5 g de bicarbonate de sodium; la solution est maintenue 3 h à 95°, sous agitation. L'acétonitrile est ensuite évaporée sous vide; le résidu est décomposé à l'eau chaude et le produit est extrait au chloroforme.

On obtient 1,7 g de dihydrothiopyrine **6**. Rdt = 78 %.

Quel que soit le mode d'obtention de la dihydrothiopyrine **6**, les microanalyses sont au mieux à 2 %.

Analyse $C_{11}H_{14}N_2S$: Calc. % : C 64,03 H 6,84
Tr. : 66,40 7,29.

Ceci peut provenir de la facilité qu'ont les « thiones » de se polymériser. Le spectre de masse de la dihydrothiopyrine **6** préparée par la voie du pentasulfure donne bien le pic moléculaire à $m/e = 206$.

Les deux méthodes d'obtention de la dihydrothiopyrine conduisent à deux échantillons qui présentent des spectres RMN (tableau III) identiques.

Réduction de la dihydrothiopyrine 6.

500 mg de dihydrothiopyrine **6** (2,4 mmoles) sont dissous dans 100 cm³ d'éther anhydre. On ajoute 2,4.x mmole d'hydru-

TABLEAU III
Spectres RMN ($CDCl_3$).

Produit	C_6H_5 -1	CH_3 -2	CH_3 -3	H_3 -3	H ou H_2 -4
Antipyrine.....	2,58 (m)	6,94 (s)	7,77 (d)	—	4,62 (qmr)
Thiopyrine 2	2,57 (m)	6,73 (s)	7,75 (d)	—	3,88 (qmr)
Dihydroantipyrine-2.....	2,60 (m)	7,41 (s)	8,75 (d)	6,65 (m)	6,80 (q) 7,78 (q)
Dihydrothiopyrine 6	2,47 (m)	7,47 (s)	8,72 (d)	6,12 à 7,37 (m)	
Dihydrothiopyrine 6 dans le DMSO- d_6 (*)	2,43 (m)	7,47 (s)	8,77 (d)	6,05 à 7,42 (m)	

(s) : singulet; (d) : doublet; (q) : quartet; (m) : multiplet; (qmr) : quartet mal résolu.

(*) Le spectre RMN de ce composé, enregistré à 100 Mz, nous a permis de calculer les déplacements chimiques suivants, pour les deux protons en 4 : 7,28 τ (cis) et 6,36 τ (trans).

Réduction de la thiopyrine.

2 g de thiopyrine **2** (9,8 mmole) sont mis en suspension dans 100 cm³ d'éther anhydre ou d'un mélange de benzène-éther (50-50); on ajoute 9,8.x mmole d'hydru-

d'aluminium et de lithium ($x = 0,5$ et 2). Après 3 h de reflux, on décompose l'hydru-

Après 3 h de reflux, on détruit l'excès d'hydru-

Les pourcentages relatifs de dihydrothiopyrine **6**, de pyrazo-

Après 3 h de reflux, on détruit l'excès d'hydru-

On recueille un mélange de pyrazolidine **5** et de dihydrothio-

Les pourcentages relatifs ont été déterminés par CPV; ils

On constate que les spectres RMN de l'antipyrine et de la

La constante de couplage entre le méthyle en -3 et le proton

en -4, est inférieure à 1 Hz.

La constante de couplage entre le méthyle en -3 et le proton

en -3, pour les produits « dihydro », est de 6 Hz.

Spectres infrarouges.

Le spectre infrarouge de la dihydrothiopyrine **6** présente deux bandes intenses à 1 403 et 1 138 cm^{-1} , qui ne se retrouvent pas dans le spectre de la dihydroantipyrine; ces bandes se situent bien dans les régions indiquées par RAO (9) pour un thiocarbonyle lié à un azote ($-\text{C}-\text{N} < \text{thiouréide}$): 1 395-1 570 cm^{-1} (bande du

type I), 1 260-1 420 cm^{-1} (type II) et 940-1 140 cm^{-1} (type III).

Dans le cas de la thiopyrine **2**, le spectre infrarouge présente cinq bandes notables ne se retrouvant pas dans le spectre de l'antipyrine: à 1 545 (intense), 1 352 (intense), 1 274 (faible large), 1 127 (intense) et 994 (moyenne) cm^{-1} .

Les bandes IR du groupe thiouréide ne peuvent être attribuées rigoureusement, car elles seraient dues à l'interaction de plusieurs types de vibration.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) R. E. BOWMAN et C. S. FRANKLIN, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1583.
- (2) P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 2461.
- (3) A. MICHAELIS et R. PASTERNAK, *Ber.*, 1899, **32**, 2398.
- (4) A. MICHAELIS, *Ann. Chem.*, 1904, **331**, 197.
- (5) J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Résultats à paraître.
- (6) J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Résultats à paraître.
- (7) M. HOLIK et M. FERLES, *Coll. Czech. chem. Comm.*, 1967, **32**, 2288.
- (8) E. E. REID, *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*, Chemical Publishing Co., Inc., 1960, Vol. III, p. 168.
- (9) C. N. RAO, *Chemical Applications of Infrared Spectroscopy*, Academic Press, 1963, p. 300.

N° 760. — Recherches dans la série des azoles.

LVI. — Étude de la réduction par l'hydruure d'aluminium et de lithium de dérivés de l'antipyrine. 2^e partie: Pyramidon,

par Christian DITTLI (*), José ELGUERO et Robert JACQUIER.

(Équipe de recherche associée au CNRS.

Laboratoire de synthèse et d'étude physico-chimique d'hétérocycles azotés,

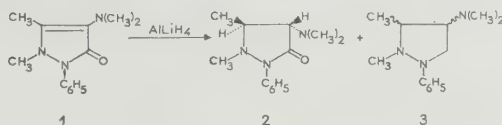
Faculté des Sciences, Place Eugène-Bataillon, 34-Montpellier.)

(Manuscrit reçu le 6.5.69.)

Le mécanisme de la réduction du pyramidon par l'hydruure d'aluminium et de lithium, conduit essentiellement au produit dihydro de stéréochimie *trans*. La réduction de celui-ci donne un mélange complexe, dont on a pu séparer les phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolidines *cis* et *trans*. On a pu montrer que le méthanol employé comme éluant dans la chromatographie sur colonne de silice, s'additionne aux doubles liaisons des pyrazolines-4, pour donner des méthoxy-5 pyrazolidines, qui n'étaient pas connues.

Dans ce deuxième mémoire, nous nous proposons d'étudier la réduction du pyramidon (phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolone-5) par l'hydruure double d'aluminium et de lithium.

Le comportement du pyramidon **1** vis-à-vis de l'hydruure d'aluminium et de lithium diffère de celui de l'antipyrine (**1**): quelles que soient les conditions expérimentales utilisées (tableau I), on obtient avec un rendement global qui est toujours de l'ordre de 90 %, un mélange, où la pyrazoline-4 est absente, composé du dihydropyramidon **2** (un seul isomère géométrique) et de la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolidine **3** (isomères « *cis* » et « *trans* »): le premier prédomine très nettement et même, dans certains cas, il est seul présent.



On remarque dans le tableau I que, comme pour l'antipyrine (**1**) et la thiopyrine (**2**), les pourcentages en pyrazolidine **3** formée augmentent avec la proportion d'hydruure utilisée.

Comme nous l'avons déjà signalé, dans tous les cas de réduction du pyramidon **1** par AlLiH_4 on obtient un seul isomère du dihydropyramidon **2**: en effet, le produit obtenu **2** donne un pic unique en CPV et ne présente en

TABLEAU I

Composition du mélange de réduction du pyramidon en fonction de la proportion d'hydruure et du solvant

Solvant	Proportions molaires $\text{AlLiH}_4/1$	Pourcentages relatifs en produits de la réduction (*)	
		2	3
Éther	1	> 99	< 1
Éther	2	94	6
Benzène-éther	1	84	16
Tétrahydrofurane	2	> 99	< 1

(*) Les pourcentages relatifs ont été déterminés par CPV.

RMN dans les différents solvants utilisés (CDCl_3 , C_6H_6 , $\text{CHCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$, $\text{DMSO}-d_6$, tableau II) qu'une seule série de signaux (par exemple un doublet unique pour le méthyle en **3**).

La stéréochimie « *trans* » du dihydropyramidon **2** a été établie sur les bases suivantes:

Si dans un méthyle on remplace un proton par un groupement diméthylamino, les deux protons restants subissent un effet paramagnétique important: par exemple pour le couple éthanol — β -diméthylaminoéthanol $\Delta\tau = 8,92 - 7,68 = 1,24$ ppm dans le $\text{DMSO}-d_6$.

(*) Ce travail fait partie de la thèse de Docteur-Ingénieur de M. Christian DITTLI.

TABLEAU II

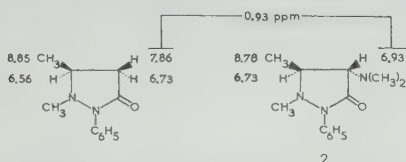
Spectres RMN du dihydropyramidon **2** et de ses picrate et iodométhylate.

Produit	Solvant	CH ₃ -3	N(CH ₃) ₂ -4	N-CH ₃ -2	H-4	H-3	J _{H3-H4}	³ J _{H-CH3}
2	CDCl ₃	8,71 (d)	7,47	7,38	~ 6,9 (m)			6
2	C ₆ H ₆	9,00 (d)	7,62	7,65	7,25 (m) (*)	7,04 (m) (**)	8	6
2	CHCl ₃ +CF ₃ -CO ₂ H	8,62 (d)	7,32	7,42	~ 6,7 (m)			6
2	DMSO-d ₆	8,78 (d)	7,59	7,45	6,93 (m) (*)	6,73 (m) (**)		6
Picrate	DMSO-d ₆	8,51 (d)	6,98	7,41	5,30 (d)	6,12 (m)	9,5	6,5
Iodométhylate	DMSO-d ₆	8,48 (d)	6,55 (***)	7,39	5,11 (d)	5,88 (m)	7	6,5

(*) Ce signal disparaît après échange du dihydropyramidon dans l'eau lourde.

(**) Ce signal est absent dans le dihydropyramidon obtenu par réduction du pyramidon par AlLiD₄ et décomposition par H₂O.(***) Signal correspondant aux trois méthyles du groupement $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$.

Si l'on compare maintenant la dihydroantipyrine (1) avec le dihydropyramidon (fig. 1), on voit qu'il faut choisir une stéréochimie « trans » pour ce dernier, pour rendre compte de l'effet paramagnétique (0,93 ppm) subi par le proton en 4.

Fig. 1. — Spectres RMN dans le DMSO-d₆ de l'antipyrine et du dihydropyramidon **2**.

On aurait pu penser atteindre la stéréochimie du dihydropyramidon à partir de l'effet du groupement diméthylamino sur le proton et le méthyle de la position 3 (respectivement + 0,17 et - 0,07 ppm). Cependant on ne trouve pas dans la littérature d'étude concernant l'effet longue distance du groupement diméthylamino (*).

La stéréochimie « trans » du dihydropyramidon **2** correspond à un contrôle thermodynamique; en effet le produit ne s'isomérise pas par reflux en milieu aqueux alcalin, conditions dans lesquelles (en employant de l'eau lourde) nous avons réussi à échanger le proton en 4 par le deutérium (contrôle par RMN).

Nous avons également étudié la protonation du dihydropyramidon **2** par étude de son spectre RMN en présence d'acide trifluoroacétique et étude du spectre de son picrate; le site de protonation est l'azote exocyclique porté par le carbone en 4, car le signal du méthyle porté par l'azote en 2 n'est pas modifié ni dans sa forme ni dans son déplacement chimique. Par contre, les protons en 3 et 4, le méthyle en 3 et le diméthylamino en 4 [$-\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$], sont déblindés.

De même, le spectre RMN de l'iodométhylate du dihydropyramidon **2** montre que la quaternarisation se fait également sur l'azote exocyclique en 4 [$-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$].

Tous les résultats RMN relatifs au dihydropyramidon **2** sont rassemblés dans le tableau II.

On voit que pour les spectres du dihydropyramidon dans C₆H₆ et le DMSO-d₆, il a été possible de situer exactement les signaux des protons en 3 et 4, grâce :

a) au spectre du dihydropyramidon deutéré en 3; ce

(*) Nous remercions M^{me} F. KHUONG-HUU, Maître de Recherche au CNRS, de nous avoir signalé quelques exemples en série stéroïde (3, 4, 5). Ces résultats ne sont pas facilement interprétables et ne peuvent pas être transposés aux pyrazolidones dont la géométrie est très différente.

composé est obtenu par réduction du pyramidon par AlLiD₄ et décomposition par H₂O;

b) au spectre du dihydropyramidon deutéré en 4. Ce composé est obtenu par échange isotopique du dihydropyramidon **2** par D₂O + Na dans le dioxanne. Cette deutération en 4 est possible grâce à la mobilité du proton situé en α du C = O, comme dans le cas de la dihydroantipyrine (1).

Nous avons montré dans la première partie de ce travail (2) que le mécanisme général de réduction des pyrazolones (6) était valable dans le cas de la thiopyrine; il en est de même pour le pyramidon (fig. 2). En effet, ce mécanisme explique la formation des produits **2** et **3**, ainsi que la deutération en 3 du dihydropyramidon **2**, quand on emploie du AlLiD₄.

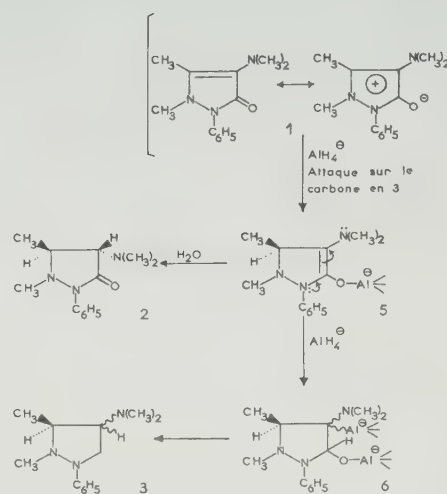


Fig. 2. — Mécanisme de réduction du pyramidon.

La différence essentielle de la réduction du pyramidon par rapport à celles des autres pyrazolones (6) est le fait qu'il n'y a pas d'attaque de AlH₄⁻ sur le carbone en 5: dans aucun cas nous n'avons pu mettre en évidence la formation de la pyrazoline-4 (4) (étude du produit brut de réduction par CPV et RMN).

Cette absence d'attaque en 5 est certainement due à l'existence du doublet libre de l'azote exocyclique, qui modifie les formes de résonance et non pas à la seule présence d'une substitution en 4, puisque la réduction de la phényl-1 triméthyl-2,3,4 pyrazolone-5, conduit en partie à la pyrazoline-4 correspondante (6).

En ce qui concerne l'attaque de AlH_4^- sur le carbone en 3, deux phénomènes peuvent intervenir de façon à diminuer fortement la formation de la pyrazolidine 3 :

a) le transfert du doublet de l'azote en 1, dans le complexe 5, qui crée un centre négatif en 4, doit être fortement gêné par la présence du doublet libre de l'azote exocyclique;

b) la réaction de l'acide de Lewis AlH_3 sur le carbone en 4 du complexe 5, pour donner 6, doit être fortement gênée par la présence du groupe diméthylamino qui possède un fort encombrement stérique (d'autant plus qu'il est vraisemblablement complexé).

L'attaque de AlH_3 en position 4 peut se faire par l'une ou l'autre des deux faces du cycle, ce qui peut expliquer l'obtention du mélange des deux pyrazolidines isomères *cis* et *trans*, compte tenu que dans la suite du mécanisme le carbone-4 ne passe plus par un état d'hybridation sp^2 .

Réduction du dihydropyramidon 2.

La réduction du dihydropyramidon 2 par l'hydruure d'aluminium et de lithium (fig 3) conduit (d'une façon analogue à la dihydroantipyrine) à la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolidine 3 (deux isomères) et à la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazoline-4 4.

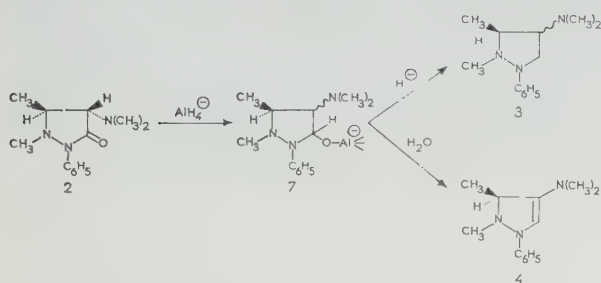


Fig. 3. — Mécanisme de réduction du dihydropyramidon.

TABLEAU III

Solvant	Proportions molaires Hydruure/2	% relatifs en produits de la réduction	
		3	4
Éther	0,5	0	0
Éther	1	20	80
Éther	2	60	40
Éther	3	40	60

TABLEAU IV

Spectres RMN des pyrazolidines 3a et 3b et de leurs picrates.

Produit	Solvant	$\text{CH}_3\text{-3}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{-4}$	$\text{NCH}_3\text{-2}$	$^3J_{\text{H-CH}_3}$
3a	CDCl_3	8,82	7,76	7,45	6
3b	CDCl_3	9,10	7,77	7,37	6,5
3a	$\text{DMSO-}d_6$	8,92	7,82	7,48	6,5
3b	$\text{DMSO-}d_6$	9,24	7,83	7,42	6
3a picrate	$\text{DMSO-}d_6$	8,73	7,09	7,48	6,5
3b picrate	$\text{DMSO-}d_6$	9,11	7,17	7,42	6,5

L'étude de la réduction a été faite dans l'éther en modifiant le rapport hydruure/2. Les résultats sont rassemblés dans le tableau III. On observe que les proportions molaires en pyrazolidine formée augmentent d'abord normalement avec la quantité d'hydruure utilisée, puis accusent une diminution pour un fort excès d'hydruure.

Les pourcentages relatifs ont été déterminés par CPV.

On obtient toujours, dans la réduction du dihydropyramidon 2 un mélange des deux isomères de la pyrazolidine 3 et, quelles que soient les conditions de cette réduction, leurs abondances relatives restent les mêmes : 70 % de pyrazolidine isomère a et 30 % de l'isomère b (pour des raisons de commodité, nous notons les isomères de la pyrazolidine par a et b en fonction de leur ordre de sortie en CPV pour les conditions utilisées).

Le fait que l'on obtienne deux isomères de la pyrazolidine à partir du *trans*-dihydropyramidon signifie qu'à un moment donné de la réduction, le carbone en 4 doit passer par une hybridation sp^2 . Or, dans le mécanisme proposé par certains d'entre nous et BOUCHER (1) pour la dihydroantipyrine et qui est valable pour le dihydropyramidon, il n'y a aucune étape où le carbone en 4 est sp^2 .

On peut donc supposer que le dihydropyramidon 2, dans les conditions de la réaction, s'épimérise par un équilibre du type énol-cétone. Mais seule la forme cétone réagirait ensuite.

Il est raisonnable de penser que la pyrazolidine 3a qui est prépondérante possède une stéréochimie « *trans* » autour de la liaison 3-4, correspondant à un minimum d'encombrement.

Les deux isomères de la pyrazolidine ont pu être séparés l'un et l'autre, à partir du mélange brut, par chromatographie sur colonne et leur étude RMN a été effectuée. La détermination du site de protonation a été faite par comparaison de leurs spectres avec ceux de leurs picrates respectifs. Comme pour le dihydropyramidon, la protonation s'effectue sur l'azote exocyclique, car on n'observe aucun déplacement du signal du N-CH_3 en 2. Les résultats RMN relatifs aux pyrazolidines sont regroupés dans le tableau IV.

La position des signaux des protons 3 et 4 ne peut pas être précisée, car ils appartiennent à un système qui n'a pu être analysé.

Il a été impossible d'isoler la pyrazoline-4 4 à l'état pur; elle se décompose en CPV préparative et en chromatographie sur colonne, on obtient au mieux un mélange enrichi en 4 contenant toujours un peu de l'isomère b de la pyrazolidine.

Néanmoins, son existence a été confirmée de différentes façons :

a) Par voie chimique : la réduction d'un mélange de pyrazoline-4 4 et des deux isomères de la pyrazolidine 3 par deux moles d'hydruure et une d'iode, dans l'éther (7) montre la disparition de la pyrazoline-4 4; or, on sait (7) que la réduction des énamines par AlLiH_4 est possible en présence d'iode. La pyrazolidine n'est pas affectée.

b) Le spectre RMN du mélange brut de pyrazoline-4 4 et de la pyrazolidine 3 (isomères a + b) présente un doublet à 4,96 τ (dans CDCl_3), pouvant correspondre au proton vinylique en 5, de la pyrazoline-4 4. Sa constante de

couplage avec le proton en 3 est de 4,8 Herz. Par addition d'acide trifluoroacétique à la solution RMN, on observe une altération du spectre qui doit correspondre à une dégradation des produits.

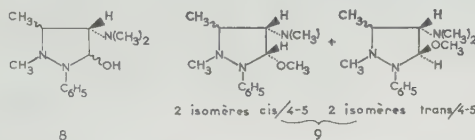
c) Le spectre de masse du mélange de pyrazoline-4 **4** et des deux isomères de la pyrazolidine **3** présente :

- un pic intense à $m/e = 219$, correspondant à la pyrazolidine (abondance 1) (*),
- et un pic à $m/e = 217$, correspondant à la pyrazoline-4 (abondance 0,4).

Mais le spectre de masse présente également un pic à 235 (abondance 0,17) qui pourrait correspondre à la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 hydroxy-5 pyrazolidine **8**. L'existence de ce composé confirmerait le mécanisme de passage du complexe **7** à la pyrazoline-4 **4**, celle-ci n'étant que le produit de la déshydratation de l'hydroxy-5 pyrazolidine; cette déshydratation serait facile, elle pourrait avoir lieu par simple chauffage, ce qui expliquerait pourquoi ce composé n'a pas été décelé en CPV et même par passage sur colonne de silice; effectivement, le spectre de masse du mélange pyrazoline-4 **4** + pyrazolidine **3** isomère *b*, que l'on obtient par chromatographie du mélange brut, présente une très nette diminution du pic à $m/e = 219$, ce qui est normal puisqu'on effectue un enrichissement en pyrazoline-4 **4**, mais aussi une disparition totale du pic $m/e = 235$ de l'hydroxy-5 pyrazolidine.

Une telle hydroxy-5 pyrazolidine a déjà été isolée par TIZANÉ (6) : la phényl-2 diméthyl-1,3 hydroxy-5 pyrazolidine.

Ce même spectre de masse présente un pic intense à $m/e = 249$, pouvant correspondre à la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 méthoxy-5 pyrazolidine **9**. Comme ce composé **9** n'existait pas avant chromatographie du mélange brut, il faut supposer qu'il provient de l'addition de méthanol de l'éluant, sur la double liaison de la pyrazoline-4 **4**.



Le spectre RMN du mélange pyrazoline-4 **4** et pyrazolidine **3** isomère *b*, présente deux pics fins et deux doublets supplémentaires par rapport au spectre RMN du mélange pyrazoline-4 **4** et pyrazolidine **3** (isomères *a* + *b*). Ceci signifierait qu'après chromatographie, on obtient deux ou quatre isomères de la méthoxy-5 pyrazolidine **9**.

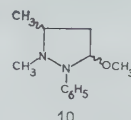
Les doublets considérés relatifs aux protons en 5 proviennent du couplage avec le proton en 4. Ce couplage sera peu affecté par la stéréochimie du méthyle en 3, de telle sorte que les quatre isomères peuvent ne donner que deux groupes de signaux, en RMN (tableau ci-dessous) :

Produit	H-5	OCH ₃ -5	J _{H5-H4}
1 ou 2 isomères H (4) et H (5) 9	<i>trans</i> 5,08	6,59	2,5 Herz
1 ou 2 isomères H (4) et H (5) 9	<i>cis</i> 5,30	6,50	4 Herz

Pour montrer la généralité du phénomène d'addition du méthanol sur la double liaison d'une pyrazoline-4,

(*) Les abondances sont mesurées par rapport à l'intensité du pic moléculaire de la pyrazolidine **3**.

nous avons entraîné sur colonne de silice (milieu acide) de la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-4, obtenue par réduction de l'antipyrine (1), avec l'éluant suivant : 90 % d'éther et 10 % de méthanol. On obtient, avec un rendement quantitatif, la phényl-1 diméthyl-2,3 méthoxy-5 pyrazolidine **10**, caractérisée par son spectre RMN (CDCl₃) :



N — CH ₃ -2	CH ₃ -3	H-5	OCH ₃ -5
7,39	8,81	5,23	6,53

Ceci constitue une méthode générale de préparation des alcoxy-5 pyrazolidines, inconnues jusqu'à présent.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier. Les déplacements chimiques sont exprimés en τ et les constantes de couplage en Herz. Les concentrations sont de l'ordre de 10 %.

Les spectres de masse ont été effectués par le Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'ENSC de Montpellier, sur un appareil CEC modèle 21.110.B.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 221 par le Laboratoire de Spectroscopie de l'ENSC de Montpellier.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du CNRS.

Les points de fusions, non corrigés, ont été pris en capillaire.

L'étude de CPV a été effectuée avec un appareil Autoprep A 700. La colonne analytique utilisée est une SE-30 au silicone, avec un taux de phase stationnaire de 30 %; sa longueur est de 10 pieds et son diamètre de 1/4 de pouce. Les conditions sont les suivantes : température de la colonne : 210°; pression d'hydrogène : 2,96 atm; débit d'hydrogène : 86 ml/mn. Temps de rétention réduits en mn : dihydropyramidon **2** : 11,35; pyrazolidine **3a** : 7,56; pyrazolidine **3b** : 8,51; pyrazoline-4 **4** : 12,75.

Réduction du pyramidon par AlLiH₄.

5 g de pyramidon **1** (21,6 mmole) sont dissous à chaud dans 100 cm³ d'éther anhydre ou de THF ou du mélange benzène-éther (50-50); on ajoute 21,6.x mmole d'hydruure ($x = 1$ ou 2). Après 3 h de reflux, on décompose le complexe formé et l'hydruure en excès par addition d'eau. La couche organique est décantée, séchée et évaporée. Le dihydropyramidon **2** peut être distillé à 130 °C sous 0,4 mm de Hg; c'est une huile jaune, sensible à la lumière et à la chaleur.

Analyse C₁₃H₁₉ON₃ : Calc. % : C 66,92 H 8,21
Tr. : 66,95 8,38.

Réduction du pyramidon par AlLiD₄.

On opère comme précédemment, avec 2,5 g de pyramidon (10,8 mmole) et 0,41 g de deutérohydruure (10,8 mmole) dans l'éther. La décomposition est effectuée par H₂O. On obtient le dihydropyramidon deutéré en position 3.

Deutération du dihydropyramidon.

800 mg de dihydropyramidon dissous dans 3 cm³ de dioxanne sont portés au reflux pendant 2 h, avec 3 cm³ d'eau lourde et

50 mg de sodium. Le composé est extrait par 50 cm³ d'éther; la solution étherée est décantée, séchée et évaporée.

On obtient le dihydropyramidon deutéré en position 4.

Picrate du dihydropyramidon.

200 mg de dihydropyramidon sont dissous à chaud dans un minimum d'éther; on ajoute une solution de 196 mg d'acide picrique dans l'éther. Le picrate précipité est filtré et recristallisé dans l'alcool. F = 150-151°.

Analyse C₁₉H₂₂O₈N₆: Calc. %: C 49,35 H 4,79
Tr. : 49,29 4,88.

Iodométhylate du dihydropyramidon.

A 100 mg de dihydropyramidon, on ajoute 61 mg d'iode de méthyle; l'iodométhylate cristallise immédiatement. F = 218° après recristallisation dans l'alcool.

Analyse C₁₄H₂₂ON₃I: Calc. %: C 44,80 H 5,90
Tr. : 44,96 5,99.

Réduction du dihydropyramidon par AlLiH₄.

1 g de dihydropyramidon (4,3 mmole) est dissous dans 20 cm³ d'éther anhydre; on ajoute 4,3 x mmole d'hydrure (x = 0,5; 1; 2 et 3). Après 2 h de reflux, on décompose le complexe et l'hydrure restant, par H₂O. La couche organique est décantée, séchée et évaporée. Le rendement global varie de 40 à 50 %, sauf pour x = 0,5, où il est nul.

On obtient un mélange brut, contenant comme nous l'avons vu, essentiellement les deux isomères de la pyrazolidine et la pyrazoline-4.

Séparation des deux isomères de la pyrazolidine.

Par chromatographie sur colonne de silice du mélange brut, on sépare l'un et l'autre des deux isomères de la pyrazolidine et un mélange de pyrazoline-4 et de l'isomère b de la pyrazolidine. Les éluants utilisés sont successivement: éther + 5 % de méthanol et éther + 10 % de méthanol.

Analyse de la pyrazolidine, isomères a et b: C₁₃H₂₁N₂:

	Calc. %:	C 71,19	H 9,65
Isomère a	Tr. :	70,41	9,74
Isomère b	Tr. :	70,78	9,57.

Picrates des isomères a et b de la pyrazolidine.

a) 200 mg de l'isomère a de la pyrazolidine sont ajoutés à 209 mg d'acide picrique dissous à chaud dans un minimum d'éther: le picrate précipite; il est filtré et recristallisé dans l'alcool chaud. F = 142-143°; couleur: jaune vif.

Analyse C₁₉H₂₄O₇N₆: Calc. %: C 50,89 H 5,39
Tr. : 50,59 5,53.

b) 100 mg de l'isomère b de la pyrazolidine sont ajoutés à 104 mg d'acide picrique dissous dans un minimum d'éther à chaud. Le picrate précipite; il est filtré et recristallisé dans l'alcool. F = 181°; couleur: jaune orangé.

Analyse C₁₉H₂₄O₇N₆: Calc. %: C 50,89 H 5,39
Tr. : 50,79 5,49.

Remarque 1.

Les deux picrates des isomères a et b de la pyrazolidine ont aussi été préparés par addition d'une solution étherée chaude d'acide picrique sur un mélange des deux isomères de la pyrazolidine; ils peuvent être séparés par cristallisation fractionnée.

Remarque 2.

Par action d'une solution alcoolique d'acide picrique sur un mélange enrichi en pyrazoline-4 et contenant un peu de pyra-

lidine 3b nous ne sommes pas arrivés à isoler le picrate de la pyrazoline-4 4.

Iodométhylate de la pyrazolidine (mélange des 2 isomères).

Il est préparé par addition d'iode de méthyle, sur un mélange des deux isomères de la pyrazolidine. Dissous dans l'alcool, il précipite à froid et par addition d'éther; mais très hygroscopique, il n'a pu être étudié.

Réduction d'un mélange de pyrazolidine (mélange des deux isomères*) et de pyrazoline-4 par AlLiH₄ et I₂.

Le mélange brut obtenu par réduction du dihydropyramidon est réduit une nouvelle fois par l'hydrure d'aluminium et de lithium, dans les conditions suivantes: solvant: éther, proportions molaires: 2 AlLiH₄ et 1 I₂.

On opère comme pour les réductions précédentes, à partir de 2 g de mélange à réduire, de 690 mg d'hydrure et de 231 mg d'iode.

Après réduction, on obtient 1 g d'un mélange qui, injecté en CPV analytique, montre la disparition de la pyrazoline-4, mais l'apparition d'un nouveau pic, non identifié, ayant le même temps de rétention que le dihydropyramidon.

Le doublet correspondant aux deux isomères de la pyrazolidine est inchangé.

Addition de CH₃OH sur la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-4.

200 mg de phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-4 sont entraînés sur une colonne de silice (produit Merck; activité selon BROCKMANN et SCHODDER: 2-3) par un éluant constitué de 90 % d'éther et 10 % de méthanol.

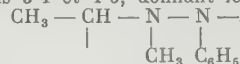
On recueille uniquement de la phényl-1 diméthyl-2,3 méthoxy-5 pyrazolidine 10, identifiée par son spectre RMN (voir partie théorique).

Spectres infrarouges.

Les spectres infrarouges du pyramidon, du dihydropyramidon et de son iodométhylate, ont été enregistrés dans le chloroforme; valeurs de ν_{C=O} en cm⁻¹: antipyrine: 1 658 (8); pyramidon: 1 650. Dihydroantipyrine: 1 689 (1); dihydropyramidon: 1 695; iodométhylate du dihydropyramidon: 1 686.

Spectres de masse.

Les spectres de masse des deux isomères purs de la pyrazolidine 3 (a et b) présentent les pics moléculaires à 219, avec un pic isotopique faible à 220, et un pic intense à 148, pouvant provenir de la rupture des liaisons 3-4 et 4-5, donnant le fragment



BIBLIOGRAPHIE.

- (1) P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 2461.
- (2) C. DITTLI, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim.*, (mémoire précédent).
- (3) T. NAKANO, S. TERAOKA et Y. SAEKI, *J. chem. Soc.*, 1966, C, 1412.
- (4) M. LEBœUF, *Thèse*, Paris, 1968.
- (5) M. LEBœUF, A. CAVE et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1697.
- (6) J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Résultats à paraître.
- (7) J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Résultats à paraître.
- (8) G. TARAGO, *Thèse*, Montpellier, 1965; *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3772.

N° 761. — Recherches dans la série des azoles.

LVII. — Étude de la réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium de dérivés de l'antipyrine. 3^e partie: Thiopyramidon,

par Christian DITTLI (*), José ELGUERO et Robert JACQUIER.

(Équipe de recherche associée au CNRS.

Laboratoire de synthèse et d'étude physico-chimique d'hétérocycles azotés,

Faculté des Sciences, Place Eugène-Bataillon, 34-Montpellier.)

(Manuscrit reçu le 6.5.69.)

Le thiopyramidon se comporte vis-à-vis de l'hydrure d'aluminium et de lithium comme le pyramidon : formation presque exclusive du produit dihydro. Par contre, ce dernier, comme la dihydrothiopyrine, donne par réduction uniquement la pyrazolidine correspondante.

Dans cette troisième et dernière partie, on se propose d'étudier la réduction par l'hydrure double d'aluminium et de lithium de la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolinethione-5 ou thiopyramidon **1** et de comparer son comportement à ceux de la thiopyrine (**1**) et du pyramidon (**2**) étudiés précédemment.

Synthèse du thiopyramidon **1**.

MICHAELIS et STAU (3) ont préparé le thiopyramidon **1** par le processus suivant : l'action de l'oxychlorure de phosphore sur le pyramidon conduit au chlorométhylate du phényl-1 méthyl-3 diméthylamino-4 chloro-5 pyrazole **5**; ce chlorométhylate, traité par l'iodure de potassium, conduit à l'iodométhylate correspondant qui, traité par le sulfhydrate de sodium, conduit au thiopyramidon **1** qui n'a pas été décrit par les auteurs (pas d'analyse ni de point de fusion).

La méthode que nous avons utilisée est une extension de celle employée par MICHAELIS (4) [voir aussi (1)], pour préparer la thiopyrine : le chlorométhylate du chloro-5 pyrazole **5** est hydrolysé directement par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium.

Comme pour la thiopyrine et peut-être pour des raisons analogues, à savoir une grande facilité de polymérisation, ce thiopyramidon **1** ne donne jamais de microanalyses concordantes; mais son spectre RMN et l'analyse de son picrate confirment sa structure.

Un dichlorhydrate du thiopyramidon a également été préparé.

Réduction du thiopyramidon **1**.

La réduction du thiopyramidon **1** par l'hydrure d'aluminium et de lithium a été étudiée dans l'éther, avec des proportions molaires, $\text{AlLiH}_4/1$, de 1 et 3. On obtient, dans les deux cas, un mélange de dihydrothiopyramidon **2** et de pyrazolidine **3**, mais pas de pyrazoline-4 [produit **4** du mémoire précédent (2)].

Les rendements globaux sont respectivement de 64 et 67 %. Il est difficile de préciser les pourcentages relatifs de produits de la réduction, à partir des chromatogrammes de CPV, car les composés tels que le thiopyramidon et le dihydrothiopyramidon se décomposent sur la colonne et donnent plusieurs pics; malgré tout, on peut estimer à environ 7 % la proportion en pyrazolidine formée, pour

un rapport $\text{AlLiH}_4/1$ de 1; le reste étant du dihydrothiopyramidon **2**.

Cette pyrazolidine **3** est obtenue sous forme du mélange de ses deux stéréoisomères, comme le montre l'injection simultanée des mêmes isomères obtenus lors de la réduction du pyramidon (**2**).

Le dihydrothiopyramidon **2**, que l'on peut isoler du mélange des produits de la réduction, est constitué par un isomère unique, vraisemblablement le *trans* (*).

On voit donc que ces résultats sont très voisins de ceux obtenus lors de la réduction du pyramidon; c'est-à-dire que l'effet du groupement diméthylamino en 4 reste prépondérant, puisqu'il n'y a pas de formation de pyrazoline-4. On peut donc écrire le même mécanisme (fig. 1) que pour la réduction du pyramidon (**2**).

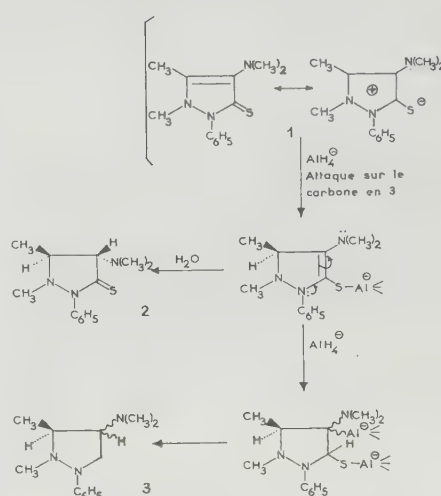


Fig. 1. — Mécanisme de réduction du thiopyramidon.

L'étude des spectres RMN du dihydrothiopyramidon et de son picrate montre une fois encore que la protonation se fait sur l'azote exocyclique, puisque le signal du N — CH_3 en **2** est peu déplacé lorsque l'on passe du produit à son picrate.

(*) Ce travail fait partie de la thèse de Docteur-Ingénieur de M. Christian DITTLI.

(*) Le passage de la dihydrothiopyrine au dihydrothiopyramidon, par introduction du groupement diméthylamino en position 4 (*trans*), provoque un déblindage du proton restant (*cis*), de $\Delta\tau = 7,28-6,34 = 0,94$ ppm, qui est analogue à celui observé pour le couple dihydroantipyrine-dihydropyramidon (**2**).

Réduction du dihydrothiopyramidon 2.

La réduction du dihydrothiopyramidon 2 par AlLiH_4 a été étudiée dans l'éther, avec des proportions molaires $\text{AlLiH}_4/2$, de 1 et 3.

Les rendements globaux sont respectivement de 55 et 45 %. On obtient uniquement l'isomère α de la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolidine, comme le montre l'injection simultanée du même isomère, obtenu, entre autres, lors de la réduction du dihydropyramidon (2), et la comparaison de leurs spectres RMN. Il s'agit vraisemblablement de l'isomère auquel nous avons attribué la stéréochimie *trans* (2).

Ce comportement du dihydrothiopyramidon est analogue à celui de la dihydrothiopyrine et on peut écrire un mécanisme similaire (fig. 2).

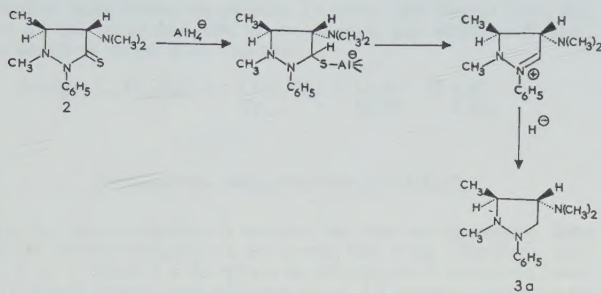


Fig. 2. — Mécanisme de réduction du dihydrothiopyramidon.

La fragilité de la liaison carbone-soufre, qui expliquerait la non formation de la pyrazoline-4 (2), fait que le dihydrothiopyramidon a un comportement analogue à celui de la dihydrothiopyrine (1), plutôt qu'à celui du dihydropyramidon (2).

En conclusion, lors de la réduction du thiopyramidon par AlLiH_4 , la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazoline-4 ne semble se former à aucun moment.

Spectres RMN.

Il est intéressant de remarquer que dans les spectres RMN du thiopyramidon 1 et du dihydrothiopyramidon 2, le phényle présente un signal fin, contrairement aux pyramidon et dihydropyramidon, pour lesquels le même signal est un multiplet (2).

On sait que l'apparence du phényle est sensible aux effets stériques, l'encombrement se traduisant par un signal fin (5); dans le cas présent, le phénomène observé provient de la grande longueur de la double liaison $\text{C}=\text{S}$ par rapport à $\text{C}=\text{O}$ et du volume du soufre, supérieur à celui de l'oxygène (6, 7).

Il faut cependant signaler que dans l'antipyrine (8) et la thioantipyrine (1), le phényle apparaît comme un multiplet très étroit et que dans la dihydroantipyrine (9) et la dihydrothiopyrine (1), le signal est toujours un multiplet, mais nettement plus resserré pour le dérivé soufré.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60, du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier. Les déplacements chimiques sont exprimés en τ et les constantes de couplage en Herz. Les concentrations sont de l'ordre de 10 %.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du CNRS.

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en capillaire.

L'étude de CPV a été effectuée sur un appareil analytique Aerograph Hy-Fi modèle 600 D.

La colonne utilisée et les conditions sont les mêmes que dans le mémoire précédent.

Chlorométhylate du phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 chloro-5 pyrazole 5.

La synthèse s'effectue selon la méthode de MICHAELIS et STAU (3) : 25 g de pyramidon et 33 g d'oxychlorure de phosphore sont chauffés au bain d'huile à 140° , pendant 45 mn. Après refroidissement, les produits de la réaction sont décomposés par de l'eau froide et la solution est neutralisée jusqu'à pH basique, par addition d'une solution concentrée de soude. On concentre au bain d'eau, sous vide. Le résidu est extrait à l'alcool anhydre, puis l'alcool est chassé et la même opération est répétée trois fois. L'huile jaune clair obtenue, qui se solidifie lentement, peut être cristallisée par dissolution dans un minimum de chloroforme et addition d'éther de pétrole anhydre. Le chlorométhylate précipite avec une mole d'eau : $F = 96-97^\circ$ [Litt. : $F = 102^\circ$ (1)].

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Calc. % : C 51,33 H 6,30 N 13,81
Tr. : 51,12 6,39 13,96.

Thiopyramidon 1.

Le thiopyramidon est préparé à partir du chlorométhylate précédent, par la méthode utilisée par MICHAELIS, pour la préparation de la thiopyrine (4) : 10 g de chlorométhylate 5 (0,035 mole) et 22 g de thiosulfate de sodium (0,035 $\times$ 4 mole) sont dissous dans 75 cm^3 d'eau et chauffés 6 h à $80-90^\circ$. Après refroidissement, le soufre libéré est filtré et la solution aqueuse est extraite au chloroforme. La solution chloroformique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. On obtient une huile jaune, cristallisant à froid. Le thiopyramidon est un solide jaune, très fragile, qui rougit rapidement à l'air libre. $F = 118-120^\circ$.

Spectre RMN (tableau I).

(Comme nous l'avons déjà indiqué, MICHAELIS et STAU (3) ne donnent pas de point de fusion du thiopyramidon).

TABLEAU I

Spectres RMN du chlorométhylate 5, du thiopyramidon 1, du dihydrothiopyramidon 2 et de son picrate, et de la pyrazolidine 3a.

Produit	Solvant	CH_3-3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2-4$	$\text{N}-\text{CH}_3-2$	H-4	H-3	C_6H_5-1	$J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$	$^3J_{\text{H}-\text{CH}_3}$
5	CDCl_3	7,30 (s)	7,13 (s)	6,01 (s)			2,27 (s)		
5	CDCl_3	7,63 (s)	6,95 (s)	6,73 (s)			2,52 (s)		
2	CDCl_3	8,62 (d)	7,35 (s)	7,49 (s)	6,32 (d)	7,00 (o)	2,54 (s)	8,5	6
2	$\text{DMSO}-d_6$	8,69 (d)	7,41 (s)	7,53 (s)	6,34 (d)	6,97 (o)	2,52 (s)	9,2	6
2 picrate	$\text{DMSO}-d_6$	8,56 (d)	7,13 (s)	7,47 (s)	5,55 (d)	6,45 (o)	2,45 (s)	8,8	6
3a	CDCl_3	8,83 (d)	7,77 (s)	7,46 (s)	6,48 (d)		3,03 (m)	7,5	6

(s) : singulet; (d) : doublet; (o) : octet.

Picrate du thiopyramidon.

200 mg de thiopyramidon sont dissous à chaud dans le minimum d'alcool; on ajoute une solution alcoolique de 185 mg d'acide picrique; le picrate précipité est filtré, puis recristallisé dans l'alcool bouillant, dans lequel il est très peu soluble; à nouveau filtré et séché. F = 179-181°.

Analyse $C_{19}H_{20}O_7N_6S$: Calc. %: C 47,89 H 4,23
Tr. : 47,55 4,36.

Dichlorhydrate du thiopyramidon.

500 mg de thiopyramidon sont dissous dans 100 cm³ de méthanol anhydre; on fait passer un courant de HCl gazeux, sec, pendant 2 h, puis la solution est évaporée. On obtient une huile jaune qui cristallise dans l'éther de pétrole. Le solide est dissout deux fois dans du méthanol anhydre et reprécipité, par addition d'éther, puis essoré et séché. F = 193-194°.

Analyse $C_{13}H_{19}N_3S_2Cl_2$: Calc. %: C 48,80 H 5,97
Tr. : 49,03 5,90.

Réduction du thiopyramidon par $AlLiH_4$.

1 g de thiopyramidon (4 mmole) est mis en suspension dans 150 cm³ d'éther anhydre et on ajoute 150.x mg d'hydrure, avec $x = 1$ ou 3. Après 4 h de reflux, on décompose le complexe formé et l'hydrure restant par addition d'eau. La couche organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium, et évaporée. Rendements globaux: 64 % pour $x = 1$ et 67 % pour $x = 3$.

Les produits de la réduction contiennent une très forte proportion de dihydrothiopyramidon; la purification s'effectue par addition d'un peu d'alcool anhydre, qui dissout la pyrazolidine, tandis que le dihydrothiopyramidon, peu soluble, est filtré.

Le dihydrothiopyramidon **2** est un solide cristallisé, jaune clair: F = 131-133°.

Analyse $C_{13}H_{19}N_3S$: Calc. %: C 62,61 H 7,68
Tr. : 62,76 7,86.

Picrate du dihydrothiopyramidon.

A 100 mg de dihydrothiopyramidon dissous dans un minimum d'éther à chaud, sont ajoutés 92 mg d'acide picrique, dissous dans de l'éther.

Le picrate précipité est filtré, puis recristallisé dans l'alcool. F = 158-159°.

Analyse $C_{19}H_{22}O_7N_6S$: Calc. %: C 47,69 H 4,64
Tr. : 47,78 4,66.

Réduction du dihydrothiopyramidon par $AlLiH_4$.

150 mg de dihydrothiopyramidon (0,4 mmole) sont dissous dans 80 cm³ d'éther anhydre et on ajoute 22.x mg d'hydrure, avec $x = 1$ ou 3. Après 2 h de reflux, on décompose le complexe formé et l'hydrure restant, par addition d'eau.

La couche organique est décantée, séchée et évaporée. On obtient la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthylamino-4 pyrazolidine **3a**, avec un rendement de 55 % pour $x = 1$ et 45 % pour $x = 3$.

Par injection simultanée, en CPV, et comparaison des spectres RMN, on montre que cette pyrazolidine **3a** est bien identique à l'un des isomères obtenu par réduction du dihydrothiopyramidon (2).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) C. DITTLI, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim.*, (mémoire précédent, 1^{re} partie).
- (2) C. DITTLI, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim.*, (mémoire précédent, 2^e partie).
- (3) A. MICHAELIS et B. STAU, *Ber.*, 1913, **46**, 3612.
- (4) A. MICHAELIS, *Ann. Chem.*, 1904, **331**, 197.
- (5) I. L. FINAR et D. M. RACKHAM, *J. chem. Soc.*, 1968, B, 211.
- (6) I. D. RAE, *Canad. J. Chem.*, 1967, **45**, 1.
- (7) K. NAGARAJAN, M. D. NAIR et P. M. PILLAI, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 1683.
- (8) J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARAGO, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3772.
- (9) P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 2461.

